

# Research Progress of Vitamin D Metabolism Pathway Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Respiratory System Diseases

Muzi Cui<sup>1</sup> Panpan Zhou<sup>2</sup> Yibing Zhu<sup>3</sup> Chuiyi Chen<sup>2</sup> Yingnan Ge<sup>1</sup> Weiyi Shi<sup>4</sup> Zhilu Li<sup>3</sup>  
Yonglin Cai<sup>5\*</sup>

1.The Second Clinical College of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570100, China

2.School of Public Health, Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

3.The First Clinical School of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570100, China

4.School of International Education, Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

5.Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

## Abstract

Vitamin D is a kind of fat soluble vitamin, which is essential for human body. In addition to the classical effect of regulating calcium and phosphorus metabolism, it can also participate in the cellular and humoral immune process by regulating the growth, differentiation and metabolism of immune cells. In recent years, a large number of studies have shown that vitamin D deficiency will increase the incidence of respiratory diseases. Respiratory diseases mainly include bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, acute upper respiratory tract infection and pneumonia. Vitamin D metabolic pathway genes play a very important regulatory role in the process of transforming vitamin D into active vitamin D, mainly including *cyp2r1*, *CYP27B1*, *cyp24a1*, *VDBP*, *VDR* five genes. Genetic polymorphism of genes is the molecular basis of individual differences and disease development. This paper summarized the research on single nucleotide polymorphisms of vitamin D metabolic pathway gene and respiratory related diseases, and provided new ideas for future treatment.

## Keywords

Vitamin D metabolism pathway genes; single nucleotide polymorphisms; respiratory diseases

# 维生素 D 代谢通路基因单核苷酸多态性与呼吸系统疾病的研究进展

崔木子<sup>1</sup> 周盼盼<sup>2</sup> 朱羿冰<sup>3</sup> 陈垂毅<sup>2</sup> 盖瑛男<sup>1</sup> 施玮怡<sup>4</sup> 李志路<sup>3</sup> 蔡咏林<sup>5\*</sup>

1. 海南医学院第二临床学院, 中国·海南海口 570100

2. 海南医学院公共卫生学院, 中国·海南海口 570100

3. 海南医学院第一临床学院, 中国·海南海口 570100

4. 海南医学院国际教育学院, 中国·海南海口 570100

5. 海南医学院第一附属医院内科教研室, 中国·海南海口 570100

## 摘要

维生素 D 是一种脂溶性维生素, 是人体的必需维生素, 除具有调节钙磷代谢的经典效应外, 还可以通过调节免疫细胞的生长、分化、代谢来参与机体的细胞免疫和体液免疫过程。近年来, 大量研究表明维生素 D 的缺乏会增加呼吸系统疾病的发生率, 呼吸系统疾病主要包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、肺结核、急性上呼吸道感染及肺炎等疾病。维生素 D 代谢通路基因在维生素 D 转变为活性维生素 D 的过程中起十分重要的调控作用, 主要包括 *CYP2R1*、*CYP27B1*、*CYP24A1*、*VDBP*、*VDR* 五个基因, 基因的遗传多态性是个体差异和疾病发生发展的分子基础。论文就维生素 D 代谢通路基因单核苷酸多态性与呼吸系统相关疾病的研究进行总结归纳, 为未来治疗提供新思路。

## 关键词

维生素 D 代谢通路基因; 单核苷酸多态性; 呼吸系统疾病

## 1 概述

### 1.1 维生素 D 来源及生理作用

维生素 D (vitamin D, VD) 是一种脂溶性的人体必需维生素, 主要来源于皮肤, 少量来源于食物<sup>[1]</sup>, 除具有调节钙磷代谢的经典功能外, 在细胞增殖、抗感染、炎症、免疫调节等方面的作用日益受到研究者的关注<sup>[2]</sup>。

### 1.2 VD 存在形式及代谢通路基因

VD 在体内存在的形式多样, 包括 25-羟维生素 D (25-(OH)D)、1,25-二羟维生素 D (1, 25-(OH)<sub>2</sub>D)<sup>[3]</sup>, VD 首先在肝脏中经过 CYP2R1 基因编码的 25- $\alpha$  羟化酶羟化作用下形成 25-(OH)D, 25-羟维生素 D 被认为是最能代表人体 VD 总体水平的生物标记物<sup>[4]</sup>; 后在肾脏中经过 CYP27B1 基因编码的 1- $\alpha$  羟化酶羟化形成<sup>[5]</sup>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D 是 VD 的活性形式, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D 在 CYP24A1 基因编码的 24 羟化酶作用下形成 1,24,25-(OH)<sub>3</sub>, 24 羟化酶也将 25(OH)D 和 1,25-(OH)<sub>2</sub>D 进行降解, 起负反馈调节作用<sup>[6]</sup>。维生素 D 结合蛋白 (Vitamin D Binding protein, VDBP) 由 VDBP 基因编辑, 与维生素 D 结合, 促进维生素 D 在肝脏和肾脏转运。1,25-(OH)<sub>2</sub>D 与维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 结合后发挥生物效应, 维生素 D 受体由 VDR 基因编码。维生素 D 代谢通路基因是指 VD 转化成 1,25-(OH)<sub>2</sub>D 过程中起调控作用的基因, 主要包括 CYP2R1、CYP27B1、CYP24A1、VDBP、VDR 五个基因, 维生素 D 代谢通路基因的异常表达可能影响维生素 D 的水平, 从而影响生物效能的发挥<sup>[7]</sup>。

### 1.3 单核苷酸多态性

遗传变异是个体差异与疾病发生发展的分子基础<sup>[8]</sup>, 单核苷酸多态性是最普遍的遗传变异, 作为第三代遗传标志物, 在诊断基因与疾病之间的关系时更具丰富的动态性和相对稳定的遗传性<sup>[9]</sup>。

### 1.4 VD 对呼吸系统健康的作用

呼吸系统疾病主要包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、肺结核、急性上呼吸道感染及肺炎等疾病<sup>[10]</sup>, 宋航等研究表明 VD 可减轻小儿喘息性疾病<sup>[11]</sup>; 黄涛等研究表明 VD

可能影响肺结核患者预后进程<sup>[12]</sup>; 王青青等研究表明补充维生素 D 可以改善重度吸烟伴维生素 D 缺乏 COPD 男性患者的肺功能及生活质量, 减少急性加重次数<sup>[13]</sup>, 可见 VD 可能改善呼吸系统疾病, 维护呼吸系统健康。

## 2 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与呼吸系统疾病关联性

### 2.1 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与支气管哮喘

支气管哮喘是一种受环境和遗传因素共同调控的慢性呼吸道异质性疾病, 主要表现为呼吸不畅、支气管痉挛、气道重塑等。Bu FX 等在高加索人群研究中发现 CYP2R1 基因 rs12794714 位点与血清 25-(OH)D 上升水平相关联, 但未发现与支气管哮喘易感性之间存在联系<sup>[14]</sup>。李飞等在中国北方汉族人群进行了类似的研究, 也并未发现其与支气管哮喘的相关性<sup>[15]</sup>。猜测其可能原因是 rs12794714 位点 (C>T) 进行了同义突变, 但没有改变其编码的氨基酸序列, 未发生结构和功能上的变化。周晓婷等也进行了同类型研究, 得到相反的结果, 结果表明 CYP2R1 基因多态性与支气管哮喘具有一定的关联性, 维生素 D 代谢功能的异常可能影响了支气管哮喘的发生<sup>[16]</sup>。Zhang Y 等人的研究表明 CYP27B1 基因中的 rs4646536 与汉族儿童中支气管哮喘的发生发展有明显的关联性, 该位点的表达与支气管哮喘风险增加呈正相关<sup>[17]</sup>。Oussama L 等人对突尼斯成人支气管哮喘人群做同类型不同国家人群的研究表明该基因的 rs10877012 中 TT 基因型在女性支气管哮喘人群中高于男性支气管哮喘人群且该位点的表达在支气管哮喘的发生发展起到重要作用<sup>[18]</sup>。但于美丽等研究表明 CYP27B1 基因中的 rs10877012 在儿童支气管哮喘中可能因 G/T 突变而与支气管哮喘没有显著的相关性<sup>[19]</sup>。由上述研究看出 CYP27B1 基因不同位点的表达对支气管哮喘起到不同的作用。VDBP (GC) 基因常见的两个 SNP 位点 rs4588、rs7041 位于第 XI 外显子, Arnaud J 等研究表明这二者编码的 GC1 和 GC2 基因与支气管哮喘的易感性相关联, 其中 GC1 基因可能是支气管哮喘的保护因素<sup>[20]</sup>。Zella LA 等人研究发现, GC 基因敲除, 可以降低人体血清中 25-(OH)D 含量<sup>[21]</sup>。同时有研究发现支气管哮喘患者肺的功能状态与血清 25-(OH)D 含量成正相关<sup>[22]</sup>。莫丽亚等表明在湖南儿童人群中 VDR 基因中的 rs1544410 在支气管哮喘人群和正常人群的表达无统计学差异, 而对于 rs7975232 的基因型表达分析

【作者简介】崔木子 (2000-), 女, 中国黑龙江绥化人, 本科学历, 从事儿科学研究。邮箱: 12607111@qq.com。

【通讯作者】蔡咏林 (1991-), 女, 中国海南海口人, 初级, 从事疾病发生的分子遗传机制研究。

得出此位点对该支气管哮喘人群的发生发展起到重要影响作用,但其作用机制有待研究<sup>[23]</sup>。Rasoul NK 等人对库尔德人做同类型不同国家人群的研究表明 VDR 基因的 rs1544410 与支气管哮喘无明显的关联性,但 Tizaoui 等进行病例对照荟萃分析后发现纯合野生型的 rs1544410 与支气管哮喘有明显的关联性。由上述研究看出 VDR 基因个别位点基因型的纯合度也会影响支气管哮喘在人体的发生发展<sup>[24-25]</sup>。综上所述,维生素 D 代谢通路基因的单核苷酸多态性与支气管哮喘的发生发展有一定的相关性。

## 2.2 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与慢性阻塞性肺部疾病

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 简称慢阻肺,是一种以气流阻塞为特征的可预防可治疗的慢性常见病。慢阻肺同哮喘一样,可能在最早期就与维生素 D 有着密切的关联性<sup>[26]</sup>,有研究表明,可通过补充 VD 从而改善慢阻肺<sup>[27-29]</sup>。David AJ 等人在英国伦敦慢阻肺人群进行抽血样调查研究发现 CYP2R1 基因与慢阻肺无相关性,维生素 D 途径的遗传变异与维生素 D 的状态或 COPD 的严重程度无关<sup>[30]</sup>。Mathysen C 等人检测了 COPD 外植体肺组织中关键酶和维生素 D 通道受体的表达和定位。CYP27B1 在血管内皮细胞中无表达,而在支气管上皮各层均有表达。CYP27B1 在肺内皮细胞中表达为较高水平,提示在到达上皮室和组织免疫细胞之前,系统的维生素 D 可能被灭活<sup>[31]</sup>。通过查阅大量的文献,未查询到 VDBP 基因的多态性与 COPD 的相关报道。1,25-(OH)<sub>2</sub>D 通过与维生素 D 受体 (VDR) 结合来调节基因表达,Guangan Hu 等研究表明 VD 的缺乏与 COPD 易感性有关<sup>[32]</sup>。且 Jun Fei 等发现 COPD 患者血清 25(OH)D 水平明显低于对照组<sup>[33]</sup>。以上研究表明维生素 D 缺乏可能与 COPD 的发生、发展存在某些关联。

## 2.3 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与肺结核

肺结核是结核病中最为常见的慢性呼吸道疾病类型之一。近些年由于抗生素的滥用使得结核分枝杆菌的耐药性增强,肺结核的患病率呈上升趋势且疾病治愈率并未见增长。主要表现为身体软弱无力、盗汗、呼吸不畅等。从遗传方面探寻肺结核的发生发展成为近些年的研究热点。Junaid K 等对于巴基斯坦阳性肺结核人群的研究中表明维生素 D 的缺失会提高肺结核的患病率,但其代谢通路中的 CYP2R1 基因的

rs10500804、rs2060794 位点在病例组及对照组中的基因型分布不具有统计学差异,与该人群对肺结核的易感性并无明显相关性<sup>[34]</sup>。Asadollah Mohammadi 等对伊朗肺结核人群的研究表明 VDR 基因中的 rs7975232、rs1544410 位点基因型分布与肺结核病风险无明显的相关性,但其 rs7975232、rs1544410 的多态性可能对欧洲人群的肺结核起到一定的保护作用<sup>[35]</sup>。Shih-Wei Lee 等对台湾汉族人群 VDBP 基因中的 rs7041 与肺结核易感性的相关研究表明, Gc1F 携带者和肺结核有一定的关联性<sup>[36]</sup>。其中,在王喜等对新疆哈萨克人群结核病易感基因的研究中心表明, VDR 基因中的 rs731236 中, T 等位基因大多是肺结核病患者共同存在的基因,而 t 等位基因大多为保护人群免受结核杆菌侵扰的保护基因<sup>[37]</sup>。在对伊朗和云南人群肺结核患者进行的一项对于 rs731236 的研究中显示肺结核患者中“tt”基因型的频率比较低。由以上看出,维生素 D 相关基因位点的多态性与肺结核所涉及的耐药性可能存在一定的关联性<sup>[35,38]</sup>。

## 2.4 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与急性上呼吸道感染及肺炎

上感是急性上呼吸道(鼻腔、咽或喉部)感染的总称,免疫功能较弱者容易感染上感,但一般预后良好。而与上感不同的是,肺炎主要发生于肺部,除引起发烧、咳嗽等感冒症状外,病情严重者还会出现呼吸困难的表现。David A 等在英国曼彻斯特的儿童中进行验证性实验发现, CYP2R1 基因的三个多态性位点 rs10500804、rs2060793、rs10766197 与上感均无明显的相关性,但位点 rs12060793 中等位基因 G 的频率较正常人群有一定程度的升高,提示其可能与上感有关,但仍需进一步研究证明<sup>[39]</sup>。田慧琴等通过对江苏和安徽地区无血缘关系的汉族人群进行分析发现 CYP27B1 基因的 SNP 位点 rs10877012 与鼻腔感染的易感性均未发现有统计学关联<sup>[40]</sup>以及有研究报道 CYP27B1 基因的 SNP 位点 rs464537 以及 rs4646536 与急性上呼吸道感染均无明显相关性<sup>[41]</sup>。但 CYP27B1 基因的 SNP 位点 rs1260 还与人体外周血 IgE 浓度存在关联性,可能通过此方式影响鼻腔炎症的发生<sup>[42]</sup>。通过检索,目前未查询到 1 $\alpha$ -羟化酶或者其对应的 CYP27B1 基因多态性与肺炎的相关报道。David A 等在英国曼彻斯特的儿童中的验证性实验对 GC 的 6 个 SNP 位点 rs7041, rs4588, rs12512631, rs2070741, rs2298849, rs16846876 进行与急性上呼吸

道感染的关联性分析<sup>[43]</sup>。发现以上6个位点与上感均无明显的相关性,但位点rs7041的P值为0.06,可能由于样本量不足导致二者之间无统计学差异。Jolliffe DA等对美国儿童的研究表明,VDR的8个SNP位点rs9409929、rs10783219、rs4516035、rs2238136、rs1544410、rs2228570、rs2853559、rs7975232与上感均无明显的相关性,而VDR的另外3个位点rs4334089、rs11568820、rs7970314进行分析发现其具有统计学差异,表明其与上感有一定的关联性<sup>[39]</sup>。任静等研究表明VDR基因上Fok I位点与RSV肺炎易感性具有一定的关联性,Taq I位点由于同义突变不改变氨基酸序列与RSV肺炎易感性关联性较弱<sup>[44]</sup>。上述研究表明维生素D代谢通路相关基因的单核苷酸多态性可能会调节上感与肺炎的发展进程。

### 3. 小结与展望

遗传因素对疾病的影响是目前研究的热点。单核苷酸多态性作为第三代遗传标记物能够更精确的探究基因和疾病的关系,因此论文针对维生素D代谢通路基因单核苷酸多态性与呼吸系统疾病的相关性进行总结归纳。到目前为止,关于这方面研究较多,但研究结果却不尽一致,研究人群的不同和样本量的大小不一可能会影响研究结果,这些问题的普遍存在要求在今后的研究中使用更大的样本量和对多项研究结果进行汇总分析。对单基因的单核苷酸多态性进行分析的同时,也应考虑不同染色体多个基因多态性综合分析,这一改进的最终目的是能够更全面地探索维生素D代谢通路相关基因与呼吸系统疾病的关系,为临床治疗探索新的诊疗方案。

### 参考文献

- [1] 谢忠建,程群,丁悦. 维生素D代谢和作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(01):26-33.
- [2] Chen Xue, Chen Meng. Vitamin D and childhood asthma[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences),2020(3): 454-460.
- [3] 曾琴,袁晶晶,谢忠建. 维生素D与甲状腺癌的研究现状[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(6):525-528.
- [4] 武莉莉,刘春丽. 维生素D与呼吸系统感染性疾病[J]. 华夏医学,2018,31(2):159-163.
- [5] Chen Sai-Ming, Zhou Xiao-Liu, Li Zhi-Lu, et al. Association between the genetic variation of vitamin D binding protein gene and chronic sinusitis of elder in Hainan province[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019,39(11): 2694-2697.
- [6] 玉崧成. 维生素D代谢通路基因多态性、拷贝数及甲基化变异与2型糖尿病的关系[D]. 郑州: 郑州大学,2018.
- [7] 李嘉恒. 维生素D水平与其代谢通路相关基因表达及胚胎质量关系的研究[D]. 郑州: 郑州大学,2018.
- [8] Wang Hui, Li Zhilu, Zhang Yong, et al. Correlation analysis of single nucleotide polymorphism of ABCG1 gene and cerebral infarction in Li nationality of Hainan province[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science,2019,28(8): 705-709.
- [9] Dai Si-Min, Qin Zhi-Qiang, Lü Chao, et al. Progress of research on association between schistosomiasis and single nucleotide polymorphisms[J]. Chinese Journal of Schistosomiasis Control,2018,30(6): 702-704.
- [10] 吴盈,曾惠清,黄秋芬,等. 维生素D与呼吸系统疾病关系的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2020,25(06):958-961.
- [11] 宋航,陈雷,张云峰,等. 维生素D与小儿喘息性疾病[J]. 中国实验诊断学,2018(10):1863-1865.
- [12] 黄涛,唐先珍,陈晴,等. 老年肺结核患者血清维生素D水平及临床特点分析[J]. 中华老年医学杂志,2020,39(6):618-621.
- [13] 慢阻肺患者补充维生素D病情恶化风险或降低[J]. 中华医学信息导报,2019(3):9.
- [14] Bu FX, Armas L, Lappe J, et al. Comprehensive association analysis of nine candidate genes with serum 25-hydroxy vitamin D levels among healthy Caucasian Subjects[J]. Hum Genet 2010, 128:549-556.
- [15] 李飞. 中国北方汉族人群维生素D与支气管哮喘易感性及其相关表型的研究[D]. 北京: 北京协和医学院,2011.
- [16] 周晓婷. 维生素D对TDI刺激诱导的人支气管上皮细胞表达血管内皮生长因子及通透性的影响[D]. 广州: 南方医科大学,2011.
- [17] Zhang Y, Wang Z, Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma[J]. DNA Cell Biol. 2017,36(8):682-692.
- [18] Lahmar O, Salhi M, Kaabachi W, et al. Association Between Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Risk of Tunisian Adults' Asthma[J]. Lung. 2018,196(3):285-295.
- [19] 于美丽,马兆越. RAD50、CDHR3、CYP27B1基因多态性与儿童哮喘易感性的关系[J]. 山东医药,2016,56(13):59-61.
- [20] Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites

- associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP)[J]. *Hum Genet* 1993;92(2): 183–188.
- [21] Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, et al. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo[J]. *Endocrinology* 2008; 149:3656–3667.
- [22] Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodelling processes[J]. *Physiol Genomics*, 2007,29:161–168.
- [23] 莫丽亚, 邓永超, 黄彩芝, 等. 维生素 D 受体基因多态性与儿童哮喘相关性研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015,23(07):742–744.
- [24] Nasiri-Kalmarzi R, Abdi M, Hosseini J, et al. Association of vitamin D genetic pathway with asthma susceptibility in the Kurdish population[J]. *J Clin Lab Anal*. 2020,34(1):e23039.
- [25] Tizaoui K, Berraies A, Hamdi B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies[J]. *Lung*. 2014,192(6):955–965.
- [26] 索涛, 胡克. 维生素 D 对常见呼吸系统疾病的影响 [J]. *海南医学*, 2017,28(15):2516–2519.
- [27] 陈兆聪. 维生素 D 再认识 [J]. *医药导报*, 2011,30(5):555–560.
- [28] Nanzer A M, Chambers E S, Ryanna K, et al. The effects of calcitriol treatment in glucocorticoid-resistant asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014,133(6):1755–1757.
- [29] Martineau A R, James W Y, Hooper R L, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDICO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*. 2015,3(2):120–130.
- [30] Jolliffe DA, James WY, Hooper RL, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018,175:138–145.
- [31] Mathysen C, Aelbrecht C, Serré J, et al. Local expression profiles of vitamin D-related genes in airways of COPD patients[J]. *Respir Res*. 2020, 21(1):137.
- [32] Hu G, Dong T, Wang S, et al. Vitamin D3-vitamin D receptor axis suppresses pulmonary emphysema by maintaining alveolar macrophage homeostasis and function[J]. *EBioMedicine*. 2019(45):563–577.
- [33] Fei J, Fu L, Cao W, et al. Low Vitamin D Status Is Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Immunol*. 2019;203(6):1428–1435.
- [34] Junaid K, Rehman A, Jolliffe DA, et al. Vitamin D deficiency associates with susceptibility to tuberculosis in Pakistan, but polymorphisms in VDR, DBP and CYP2R1 do not[J]. *BMC Pulm Med*. 2016,16(1):73.
- [35] Mohammadi A, Khanbabaie H, Nasiri-Kalmarzi R, et al. Vitamin D receptor ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), and TaqI (rs731236) gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis in an Iranian population: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019, S1684–1182(19)30146–X.
- [36] Lee SW, Chuang TY, Huang HH, et al. VDR and VDBP genes polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population[J]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016,49(5):783–787.
- [37] 王喜, 杨跃进, 吴芳, 等. 新疆哈萨克族人群结核病易感基因的病例对照研究 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2011,27(03):206–211.
- [38] 刘幸, 孙辉, 杜映荣, 等. VDR 基因多态性与耐多药肺结核的关联 [J]. *昆明医科大学学报*, 2020,41(03):22–29.
- [39] Jolliffe DA, Greiller CL, Mein CA, et al. Vitamin D receptor genotype influences risk of upper respiratory infection[J]. *Br J Nutr*. 2018;120(8):891–900.
- [40] 田慧琴, 吴中飞, 陆莹, 等. GC 和 CYP27B1 基因多态性与汉族人群尘螨致敏的持续性变应性鼻炎的关联研究 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019,33(3):71–78.
- [41] Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, et al. (2015) Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers [J]. *Thorax* 70, 953–960.
- [42] Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship[J]. *Allergy*, 2009, 64(4): 613–620.
- [43] Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321–329.
- [44] 任静. 维生素 D 及其受体基因多态性与新生儿呼吸道合胞病毒肺炎易感性的关系分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.